PCT

世界知的所有權檢閱 国际中部局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

POT/JP91/00871 1992#5/3181(32.08.93)	9873 (A3)	((3) 国际公园日 1992年11月98日以11 932 出版資三(YAMADA, Shoro)(「FP/IP) 933 P712 成品外の円形式即号表を4-4 Tokubline, (IP) 現存 来以入にはMIL Makero((IP/IP)	1993#11 R 16B (Ma. 11. 1992) [P) Tokushima, (JP) [P/JP]
POT/JP91/00 1992#5月338(32. 01.	983	山田省三(YAMADA, Shono)[JP/J 〒773 銀島祭の日本大印7台水64-4 現代 光(KAJITANI, Makoto)[J	P) Tokushima, (JP) (P/JP)
199245Л33Н(32. Об.	98	〒773 成品祭の円市大印写書水64-4 集各 光(KAJITANI, Makoto)(J	Tokushima. (JP)
		〒350-12 埼玉県日高市政政会1-25-8 Saitama, (JP)	-8 Saitama, (JP)
1991年5月24日(24. 05. 91)	41	(74) (tal)	
		外国士 田村 嶽(TAMURA, Iwao)	
(71)田四人(米日を存くナ人への部泊日とひゃん)		〒560 大阪府登中市中内1丁目4番5-103号	10343
		田村特許泰島所 Osake. (JP)	
(TAIHO PHARMAGEUTICAL COMPANY, LIMITED)			
		(81) 指定国	
〒101 東京都千代田区神田和町1-37 Tokyo. (JP)		AT(政府特別), AU, BE(政府特別), OA. CH(欧州特界).
		DE(東州特許)。DK(東州特許)。BC	8(政治保証)、予以(政治保証)
(75) 塔恩松/田四人(米日につっての))		GB(欧州特种), GR(欧州特种), II	T(現土保証)。J.P. KR.
大貯資幣(OHNO, Tomoyasu)(JP/JP)		LU(政务特別)、MO(政治特別)、NI	1、(政治保証)。 82(政治保証)
〒357 埼玉県仮位市原町244-2 Belteme, (JP)		US.	
欠野仲哲(YANO, Shinge)(JP/JP)			
〒857 均玉泉銀貨市仲町12-18 シュメーンへイム1-402		数什么明章数	医院被除在你
程度的か(FUJIWARA、Kosuka)[JP/JP]			
〒771-13 住島県被野町政会町矢上学会任178-8			
REMER (AJIOKA, Hirofusa)[JP/JP]			
〒771-18 佐島県被軍犯政府可兼中富字書店房房6-2			
A Tobashima (JP)			•
	的) 保先権データ	. (JP)	, LIMITED) ((JP)

(54) Title : BENZOTHIADIAZINE DERIVATIVE

(54) 発用の名称

(57) Abstract

for peptic ulcer containing said deriv or a lower alkyl-substituted nitrogen hexylmethyl, or benzyl wherein the sented by general formula (f), a hydrate and acid addition salt thereof, and a remedy said hydrate or said salt as an active ingredient. In formula (f) X represents methyles i y and Z represent aced heady near or cateouty; A represent heady heads which may be made heady near a section process, it is not a lower a lifylene or olover alkenylene, it represents hydrogen, a sectoxysectyl, cycloner inig may be substituted by lower alkoxy, balogen, nitro, lower alkyl, methylene inlyd or phenyl; and RR represents hydrogen, abadgen or lower alkoxy, provided that the hydrogen, had been alkey for the substituted phenylene, B represents lower alkylene, the methylene, A represents unsubstituted phenylene, B

9

) 畑志

一般式 (I)

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ N-Z-A-O-B-N \\ R_1 \\ R_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ N \\ N \\ N \end{pmatrix}$$
 (1)

鼓誘導体、その水和物又はその酸付加塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤。 で表わされるペンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩、並びに 置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、RIが水菜原子である場合は除く。) 子又は低級アルコキシ甚を喪わす。但し、X、Y及び乙がメチレン基で、Aが無 換されてもよいフェニレン基を费わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニ 及び2はメチレン甚又はカルボニル甚を衷わし、Aはメトキシカルボニル甚で置 し、R。は低級アルキル基叉はフエニル基を衷わし、R。は水素原子、ハロゲン原 ル茜、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいペンジル基を扱わ ル苺又はペンゼン環が低級アルコキシ苺、ハロゲン原子、ニトロ苺、低級アルキ レン基を扱わし、R1は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチ (式中、Xはメチレン岳又は低級アルキル岳で置換された窒素原子を表わし、Y

をひららかい。 1 | たんれん | 1 | たんれん | 1 | たんれん | 1 | たんれん | 1 | ナリトー | ナリトー | ナリア | ファストー | フ PCT: 終めいて公園をたる日本出版のペッファイド側1両にPCTが西国を実施するために使用されるリードでT: 終めいて公園をはるために使用されるリード MEGANTA CONTROL TO THE CONTROL TO egaseeee apares e

・ イタリー P 四字の出土 章人民共和国 P 西字の土土 章人民共和国 R 大学の P イン C スペランカー C C イナリー C イナ グスカラ (C イナ ヴィスカラ スカラ ア スカランカー C C イナリスカー

中央ナッリの共和国コンコー

WO 92/20666 P

1

當中

スンンチアジアジン誘導体

(技術分野)

本発明は、新規なペンソチアジアジン誘導体、その水和物及びその設付加塩に関する。本発明化合物は、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用を有し、消化性潰瘍治療剤として有用である。

(首京政府

胃又は十二指腸に生ずる微瘍は主として胃酸の過剰分泌によるものであり、最近ではヒスタミンH₁受容体におけるその作用を遮断することによつて胃酸の分泌を抑制しようとする薬剤が幾つか知られている。現在この系統の薬剤としてはシメチジン、フアモチジン等、数種が既に市販されている。しかしながら、これらヒスタミンH₂受容体作用薬は高い治療効果を示す反面、その後の再発頻度が高いことが問題視されてきており、このため胃粘膜保護作用を有する抗溃弱薬との併用が試みられるようになつてきている。従つて、胃酸分泌抑制作用を有すると共に胃粘膜保護作用を有することが望ましく、これら両方の作用を有する薬剤の開発が強く望まれている。

(発明の開示)

本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I)で衰される新規なペンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩が優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

WO 92/20666 PC

-2-

即ち、本発明は一般式(Ⅰ)

$$\begin{pmatrix}
x \\
y \\
N-z-A-O-B-N \\
R_1 \\
R_2
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R_1 \\
R_2
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R_1 \\
R_2
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R_2
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R_3
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R_4
\end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
x \\
R$$

(式中、Xはメチレン甚又は低級アルキル甚で置換された窒素原子を衷わし、Y及びZはメチレン甚又はカルボニル甚を衷わし、Aはメトキシカルボニル甚で置換されてもよいフエニレン基を喪わし、Bは低級アルキレン甚又は低級アルケニ及されてもよいフエニレン基を喪わし、Bは低級アルキレン甚又は低級アルケニル甚又はベンゼン環が低級アルコキシ甚、ハロゲン原子、ニトロ甚、低級アルキル甚、メチレンジオキシ甚もしくは水酸基で置換されてもよいペンジル甚を衷わし、Riは低級アルキル基又はフエニル甚を衷わし、Riは低級アルキル基又はフエニル甚を表わし、Riは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ甚を要わす。但し、X、Y及びZがメチレン甚で、Aが無子又は低級アルコキシ甚を要わす。但し、X、Y及びZがメチレン甚で、Aが無置換フエニレン甚、Bが低級アルキレン基、Riが水業原子である場合は除く。)で喪わされるペンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩を提供するものである。

―般式 (I) で扱わされる本発明化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有しており、消化性潰瘍の治療に有効である。

の有効量と薬学的担体とを含有する消化性潰瘍治療剤を提供するものである。 又、本発明は、上記一般式 (I)の化合物の有効量を患者に投与することを侍

数とする消化性液瘍の治療方法を提供するものである。
上記一般式(I)において、Xの窒素原子の置換甚としての低級アルキル基、 R:で示される低級アルキル基及びR:のベンゼン環の置換基としての低級アルキル ル甚としては、例えば、メチル、エチル、nープロビル、イソプロビル、nープチル、イソプチル、secープチル、tertープチル、nーペンチル、インペンチル、ローペキシル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキル甚が挙げられ、肝

塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示でき、好ましくは塩素原子が挙げられ 及びR,のペンゼン環の置換基としてのハロゲン原子としては、例えば弗索原子 が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。Rsで示されるハロゲン原子 シ、n-ヘキシルオキシ甚等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基 キシ、sec-プトキシ、tert-プトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキ メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、イソプロポキシ、nープトキシ、イソプト シ基及びR₁のペンゼン環の置換基としての低級アルコキシ基としては、例えば ましくはメチル甚又はn-ブチル甚が挙げられる。R。で示される低級アルコキ

毎の投業数1~6のアルキレン基が挙げられ、好ましへはトリメチレン基が挙げ エチレン。トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン蕗 体がより好ましい。 B で示される低級アルキレン墓としては、例えば、メチレン、 られ、これらはシス及びトランスのいずれの異性体をも取り得るが、好ましくは られる。低級アルケニレン語としては、例えばピニレン、プロペニレン、プテニ レン、ペンテニレン、ヘキセニレン基等の炭素数2~6のアルケニレン基が挙げ ツスープアニフン堪が捧げられる。 又上記一般式(I)において、Aとしてはフエニレン基が好ましく、メタ置換

くは1~3個有する。 尚、R,において置換されたベンジル基としては、置換基を1~5個、好まし

酸、シュウ酸、フマル酸等の有機酸との塩が挙げられる。 れる塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無酸酸、アレイン酸、コニク酸、リンゴ 本発明のベンソチアジアジン誘導体の酸付加塩としては、その薬学的に許容さ

最も好ましい化合物としては、X、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換 R,が水業原子、Rgが低級アルキル甚、Rgが水葉原子であるものが好ましい。 いはX、Y及び乙がメチレン基であり、Aがフエニレン基、Bがプテニレン基、 で置換されたペンジル基、Riが低級アルキル基、Riが水素原子であるもの、或 メチレン甚であり、A がフエニレン甚、B がトリメチレン結、R _I がメトキシ甚 上記一般式(I)の化合物のうち、好ましい化合物としては、X、Y及びZが

Riが水素原子、Riがメチル基又はnープチル基、Riが水素原子であるものが 乙がメチレン基であり、Aがメタ屋換フエニレン基、Bがシスープテニレン基、 Raがメチル甚又はnープチル基、Raが水素原子であるもの、或いはX、Y及び フエニレン甚、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ甚で置換されたペンジル基。

す方法に従い製造することができる。 一般式 (1) で衰わされる本発明化合物は、例えば下記反応工程式 (i) に示

<反応工程式(1)>

$$(1)$$

$$(1)$$

$$A \perp \mathbb{R}$$

$$(2)$$

$$(3)$$

$$(3)$$

$$(4)$$

$$B \perp \mathbb{R}$$

$$(5)$$

$$(5)$$

$$(7)$$

$$(1)$$

$$(1)$$

$$(2)$$

$$(2)$$

$$(3)$$

$$(4)$$

$$(5)$$

$$(5)$$

$$(7)$$

$$(7)$$

$$(1)$$

$$(1)$$

$$(2)$$

$$(2)$$

$$(3)$$

$$(4)$$

$$(4)$$

$$(5)$$

$$(5)$$

す。X、Y、Z、A、B、R₁、R₂及びR₂は前記に同じ。) キル苺、メチレンジオキシ苺もしくは水酸苺で置換されてもよいベンジル苺を示 チル基又はペンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アル (式中、Dはハロゲン原子を、R',はアセトキシアセチル基、シクロヘキシルメ

(AI程)

間は1~24時間程度で完結する。 いるのがよい。又、反応温度は0~100℃、好ましくは10~70℃であり、反応時 リウム等の無機塩基類が例示できる。 反応に際しては一般式 (1) の化合物に欠 エチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水紫化ナト の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばピリジン、トリ ラン等のエーテル類、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等 ン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフ 媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタ の存在下で反応させることにより、一般式(3)で衷わされる化合物を得る。溶 特開昭56-115750号及び特開平2-178号の方法に準じて、適当な溶媒中、塩基 し、一般式(2)の化合物を1~3倍モル量程度、塩基を1~2倍モル量程度用 一般式(1)で表わされる化合物と一般式(2)で表わされる公知化合物とを

ることにより、一般式(4)で扱わされる化合物を得ることができる。 上記で得られる化合物(3)を通常用いられるヒドラジン分解に従い説保護す

WO 92/2066

PCT/JP92/00672

161

わされる二級アミンを得る。例えばR_Iがシクロヘキシルメチル基又は置換ペン ルデヒド又は芳香族アルデヒド化合物を反応させることにより一般式(5)で表 ~2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反応温度は0 デヒド化合物を0.5~5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、選元剤を0.5 応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、脂肪族アルデヒド又は芳春族アル えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム毎を倒示できる。反 メタノール、エタノール等のアルコール類等が使用できる。還元剤としては、例 テトラヒドロフラン等のエーテル類、ペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類 ばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、 り得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に飼限はなく、例え ズアルデヒドとを適当な榕媒中で反応させ、これに還元剤を反応させることによ ジル甚である場合には、化合物(4)と対応する脂肪族アルデヒド又は窟換ペン \sim 60℃、好ましへは $5\sim30$ ℃であり、反応時間は $1\sim24$ 時間程度で完結する。 一般式(4)で表わされるアミノ化合物に適当な溶媒中、酸塩化物、脂肪族ア

溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメ フラン等のエーテル類、ペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N. Nージ できる。塩茁としては、例えばビリジン、ジメチルアミノビリジン、トリエチル メチルホルムアミド、 ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用 タン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロ ルクロライドとを適当な啓集中、塩基の存在下に反応させることにより得られる アミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示 R」がアセトキシアセチル基である場合には化合物(4)とアセトキシアセチ

 $0{\sim}100$ ℃、好ましくは $5{\sim}40$ ℃であり、反応時間は $1{\sim}24$ 時間程度で完結する。 ドを1〜2倍モル登程度、塩基を1〜2倍モル登程度使用する。又、反応温度は 反応に際しては、一般式 (4)の化合物に対し、アセトキシアセチルクロライ

般式(I)で表わされる本発明化合物を得る。 1.2.4ーペンゾチアジアジン誘導体とを適当な溶媒中で反応させることにより一 一般式(4)又は(5)で表わされる化合物と一般式(6)で衷わされる

は10~40℃であり、反応時間は1~24時間程度で完結する。)の化合物を1~3倍モル量程度使用する。又、反応温度は0~80℃、好ましく ロフラン等のエーテル類、ペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N.N-用できる。 反応に際しては、一般式 (4) 又は (5) の化合物に対し、一般式 (6 ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使 メタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒド 容棋としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロ

殺式 (6) で表わされる化合物を適当な溶媒中で反応させることにより一般式 (1 はC工程と同様の方法により行うことができる。 アセトキシアセチル基である本発明化合物を得ることもできる。反応は上記B又 チルクロライドとを塩基の存在下に反応させることにより一般式(I)でR,が)でR₁が水素原子で表わされる二級アミンを得、この化合物とアセトキシアセ また、本発明化合物を得る別法として、一般式(4)で表わされる化合物と一

物は下記反応工程式(ii)~(b)に従い製造することができる。 <反応工程式 (ii)> 上記反応工程式(ⅰ)で原料として使用される一般式(1)で扱わされる化合

$$(7) \qquad (8) \qquad (1a) \qquad (1a) \qquad (1a)$$

紫原子又はメトキシカルボニル甚を表わす。 X及びYは前記に同じ。) (式中、Raは水素原子、メチル甚又はフエノール性水酸基の保護基を、Raは水 上記において、R₄で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、例えば

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

低級アルコキシカルボニル甚、メトキシメチル基等を例示できる。

ルデヒドとを適当な裕媒中で反応させ、これに適当な還元剤を用いることにより 素ナトリウム等を例示できる。 反応に際しては、一般式(7)の化合物に対し、 使用できる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ **改化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、** であれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化 一般式 (1a) で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないもの 応温度は $0 \sim 60$ ℃、好ましくは $5 \sim 30$ ℃であり、反応時間は $1 \sim 24$ 時間程度で完 元剤を0.5~2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反 一般式(8)の化合物を0.5~5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、遏 トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類等が 一設式(7)で喪わされる化合物と一般式(8)で要わされる公知の芳香族ア

また、一般式(1m)で表される化合物は下記の反応工程式(※)からも得ら

<反応工程式(量)>

$$(7) \qquad (9) \qquad (1a) \qquad (1a) \qquad (1a)$$

(式中、X、Y、R,及びR,は前記に同じ。)

ロメタン、クロロホルム等のハロゲン化敗化水素類、エチルエーテル、テトラヒ ージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロ を適当な溶媒中で反応させることにより一般式 (1 a) で表わされる化合物を得 ドロフラン等のエーテル類、ペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N. N 一般式(7)の化合物と一般式(9)で表わされる匿換ベンジルクロライドと

4

使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(9)の化合物を0.5~2倍モル重程度、好ましくは等モル量程度使用する。又、反応温度は0~100℃、好ましくは50~10℃であり、反応時間は1~24時間程度で完結する。/にすて知さんか、、、

$$(7) \qquad (10) \qquad (1b) \qquad (1b) \qquad (1b)$$

(式中、X、Y、R₄及びR₈は前記に同じ。)

一般式(7)の化合物と一般式(10)で表わされる置換芳香族カルボン酸とを適当な裕謀中、塩基の存在下に結合剤を用いて反応させることにより一般式(1b)で表わされる化合物を得る。裕謀としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ペンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N.Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性裕謀等が使用できる。塩甚としては、例えばビリジン、ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。塩合剤としては、例えばビリジン、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。塩合剤としては、例えばN,N'ージックロヘキシルカルボジイミドやリン酸系の通常用いられる結合剤、例えばシアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド等が使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(10)の化合物を1~2倍モル量程度、塩甚を1~2倍モル量程度、報合剤を1~2倍モル量程度、報告剤を1~2倍モル量程度、報告剤を1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、報告表1~2倍モル量程度、第分配2を1~2倍モル量程度で完結する。

上記反応工程式 (ii) ~ (iv) で得られる化合物 (1 a) 、 (1 b) において R が保護基である場合には公知賃用の方法に従つてこれを除去し化合物 (1) を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば水・

WO 92/20666

PCI/JPyZ/000

酢酸等の極性密媒が好ましい。例えばR,がメチル基の場合、化合物(1 a)、(1 b)に対し、47%-臭化水素酸を1~10倍モル重程度、好ましくは2~5倍モル重程度を使用する。又、反応温度は30~100℃、好ましくは50~90℃であり、反応時間は1~24時間程度で完結する。

一般式(I)で表わされる化合物を適当な溶媒中に溶解し、無機酸又は有機酸を加えることにより対応する無機酸又は有機酸塩を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類等が使用ソタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類等が使用できる。塩形成に際しては、一般式(I)の化合物に対し、無機酸又は有機酸を1~3倍モル量程度、好ましくは1.5倍モル量程度を水冷撹拌下に加え、エチルエーテル等の低極性溶媒で結晶化を行い、目的の化合物の塩を得る。

化合物 (6) は公知の化合物であり、例えばSYNTHESIS, 1886, 884に記載の方 生にはい合命できる。

上記反応工程式で得られた各化合物は、例えば機箱、適過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常当分野で用いられる手段により単離、精製される。

本発明化合物を医薬として用いるに当たつては、予防又は治療の目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、その形態として例えば、経口剤、注射剤、坐剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、夫々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固型製剤を腐製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑汞剤、着色剤、爆味剤、頻臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような恋加剤としては、この分野で一般的に使用されるもので良く、例えば、賦形剤としては乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンブン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロバノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンブン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、とドロキシプロビルスターチ、

リン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては、白糖、饐皮 ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては、精製タルク、ステア カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、 ニルピロリドン等を、崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、 メチルセルロース、エチルセルロース、シエラツク、リン酸カルシウム、ポリビ クエン酸、酒石酸等を例示できる。

剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴ ることができる。この場合の矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緞銜 **矮奥剤等を加えて常法により、内服液剤、シロツプ剤、エリキシル剤等を製造す** 経口用液体製剤を関製する場合は、本発明化合物に爆味剤、緩衝剤、安定化剤 ゼラチン等が挙げられる。

塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。 造することができる。この場合のpH国節剤及び接衝剤としてはクエン酸ナトリ 强化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製 ウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。局所麻酔剤としては 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、投衝剤、安定化剤、等

患者の症状、体質、年齢、性別等によつて異なり一概に決定できないが、通常成 或とするのが好ましい。又、上記投与形態を有する薬剤の1日当りの投与量は、 態当り経口剤では約1~1000mg、注射剤では約0.1~500mg、坐剤では約5~1000 べき患者の症状により或いはその剤型等により一定でないが、一般に投与単位形 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用す

又は2~4回程度に分けて投与するのが好ましい。

人1日当り約0.1~5000mg、好ましくは1~1000mgとすれば良く、これを1回

法により製造することができる。

を、更に必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常 えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等

坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-12-

(発明を実施するための最良の形態)

チル、MSは質量分析を意味する。 においてMeはメチル、Etはエチル、Buはプチル、Phはフエニル、Acはアセ 本発明を更に詳しく説明するため、以下に実施例及び参考例を挙げる。尚、费

3ー (1ーピペリジノメチル) フエノールの合成

の3- (1-ピペリジノメチル) フエノール 106g (収率55%) を得た。 を添加してアルカリ悋液とし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して白色結晶 加えて酸性溶液とした後、ジェチルエーテルで洗浄した。水圏に炭酸ナトリウム **ム 38gを添加し、室温にて8時間撹拌した。減圧下に濃結し、氷水、次に塩酸を** にアヘリジン 510gをゆつへり熔加した。次に氷冷下に、水素化ホウ森ナトリウ 3-ヒドロキシペンズアルデヒド 122gをエタノール 800mlに答解させ、これ

圧下に結集を留去して1- (3-ヒドロキシベンジル) -2-ピペリドン 2.3g フイー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、1-(3-メトキシベ 氷水を加えジエチルエーテルで抽出操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラ N. バージメチルホルムアミド 8ml裕液を摘下し、65℃で8時間撹拌した。冷後 8 ml 裕液を摘下し、次いで宜温下に 3 ーメトキシベンジルクロライド 2.82gの 間加熱した後、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。減 ンジル)-2-ピペリドン 4.3gを得た。これを47%-臭化水素酸 10m1中で12時 アルゴン気流下水冷中、2-ピペリドン 1.98gのN,N-ジメチルホルムアミド (母母57%) を得た。 60%水柴化ナトリウム 0.8gをN,Nージメチルホルムアミド 6mlに懸濁させ 1- (3-ヒドロキシベンジル) -2-ピペリドンの合成

3- (1-ピペリジノカルボニル) フエノールの合成

ジメチルアミノビリジン 0.27g、N, N' ージシクロヘキシルカルボジイミド ピペリジン 2.2mlのジクロロメタン 30ml裕液に3ーヒドロキシ安息香酸 3s.

ĩ

4.5gを氷冷下に加え8時間撹拌した。水一酢酸エチルで抽出を行い有機層の溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフイー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、白色結晶の3-(1-ピペリジノカルボニル)フエノール3.8g(収率85%)を得た。

多地图 4

クロロスルホニルイソシアネート 5.28のニトロメタン 45m1溶液に氷冷下、Nーメチルアニリンのニトロメタン溶液を徐々に満下した。これに塩化アルミニウム 5.1gを加え30分間加熱還流した。冷後、氷水に注いで折出する結晶を遮葉した。エタノールより再結晶を行つて白色結晶の2H-4-メチル-1.24-ベンソチアジアジン-3-オン-1.1-ジオキサイド 3.1g(収率48%)を得た。

次にこの2H-4-メチル-1.2.4-ベンゾチアジアジン-3-オン-1.1-ジオキサイド 200m8を1.2-ジクロロベンゼン 3mlに懸濁させ、五塩化リン 240mgを添加した。170℃で1.5時間撹拌後、85℃で減圧下に溶媒を密去し、3ークロロー4ーメチル-1.2.4-ベンゾチアジアジン-1.1-ジオキサイド 480mg(収率88%)を得た。

2

3- [N-[3-[3-(ピペリジノメチル) フエノキシ] プロピル] -4'-メトキシベンジルアミノ] -4-メチル-1.2.4-ベンゾチアジアジン-1.1-ジオキサイド(化合物1)の合成

(1) アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム 2.28をN、Nージメチルホルムアミド 20mlに隠園させ、これに参考例1で得た3-(1-ピペリジノメチル)フエノール 9.6gのN、Nージメチルホルムアミド 30ml符液を満下し、室道にて30分間披拝した。次にN-(3-プロモプロピル)フタルイミド 14.7gのN、Nージメチルホルムアミド 50ml裕液を満下し、65℃で8時間批拌した。冷後、ジェチルエーテル:水(1:1)を加えて抽出を行い、有機圏を減圧下に濃縮した。これに6.N塩酸を加えて水層へ抽出し、さらにこの水層に水酸化カリウムを加えてルカリ性としてジェチルエーテルで抽出を行つた。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去して透明油状のN-[3-[3-(ピペリジ

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-14-

ノメチル) フェノキシ] プロピル] フタルイミド 16.3g (収率86%) を得た。 (紅) N- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] フタルイミド 16.3gのメタノール 150ml溶液にヒドラジン1 水和物 2.3gを加え、70℃で4時間加熱した。冷後、溶媒を留去し、6 N塩酸30mlを加え60℃で15分間加熱した。冷後、溶媒を留去し、6 N塩酸30mlを加え60℃で15分間加熱した。冷後、不溶物を濾過し、水酸化カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチル:した。冷後、不溶物を濾過し、水酸化カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチル:サエチルエーテル(1:1)で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留ジエチルエーテル(1:1)で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留ジエチルエーテル(1:1)で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留ジエチルエーテル(1:1)で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留さたで淡黄色油状の3- [3- (1-ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピルアミン 8.3g (収率78%) を得た。

(田) p-アニスアルデヒド 9.38のエタノール50ml裕液に3-[3-(1-ピベリジノメチル) フエノキシ] プロピルアミン 16.9gのエタノール25ml裕液を摘べリジノメチル) フエノキシ] プロピルアミン 16.9gのエタノール25ml裕液を摘下した。室温にて20分間撹拌後、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム 2.9gを添加して盆温で8時間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、氷水、次に6N塩酸を加えて酸性裕液とした後、酢酸エチルで洗浄した。水層に水酸化カリウムを添加してフルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去してN-[3-[3-(ピベリジノメチル) フエノキシ] プロピル] 溶媒を留去してN-[3-[3-(ピベリジノメチル) フエノキシ] プロピルー4'-メトキシベンジルアミン 20.3g (収率80%) を得た。

(お) N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4.
-メトキシベンジルアミン 320mgのクロロホルム 5ml溶液に参考例4で得た3-クロロ-4-メチルー1.2.4-ベンゾチアジアジンー1.1-ジオキサイド 200mg た 200ml、 空急下 8時間撹拌した。溶膜を留去し、クロロホルム:メタノールを添加し、 空急下 8時間撹拌した。溶膜を留去し、クロロホルム:メタノール (20:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフイーにより分離特製して3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メード・200mg (図・1)のmgのエタノール溶液を満下し、ジェチルエーテルを加えてシコウ酸塩火和物 110mgのエタノール溶液を満下し、ジェチルエーテルを加えてシコウ酸塩とし、第1要の化合物1を白色結晶で400mg (収率88%) 得た。

融点:65~70°C (dec.)

2 16 and

115-

して塩酸塩とし、第1要の化合物2を白色結晶で1.05g(収率98%)得た。 4N-塩酸/酢酸エチル 1mを氷冷下に満下し、次にn-ヘキサン 5mlを満下 ンゾチアジアジンー1.1ージオキサイド 1gを酢酸エチル 10mlに溶解し、これに ノキシ]プロピル] ー 4′ーメトキシベンジルアミノ] ー 4ーメチルー1.2.4ーペ **浜拖兜1(ヤ)で得られた3- [N- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェ**

融点:94~99°C

ドを用い実施例1と同様に反応させて第1要に示す化合物3~9、11~14を合成 **) 妖徳例1(亩)のp-アニスアルデヒドの代りに相当する置換ペンズアルデヒ**

英施例4

ユウ酸塩とし、第1表の化合物15を白色結晶で1.81g(収率92%)得た。 1.1-ジオキサイド 1.67g (収率88%) を得た。これを実施例1と同様にしてシ - 4゚-メトキシベンジルアミノ] - 4 - エチルー1,2,4-ベンンチアジアジンー **韓製し、3− [N− [3− [3− (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル]** クロロホルム 12ml溶液に添加して室温にて8時間撹拌した。実施例1と同様に リジノメチル) フエノキシ] プロピル] ー 4' ーメトキシベンジルアミン 1.28の ジンー1.1-ジオキサイド 0.8gを実施例1(※)で得たN-〔3-〔3-(ピペ を行って得られる白色結晶の3-クロロー4-エチルー1,24-ベンゾチアジア 参考例4のN-メチルアニリンの代りにN-エチルアニリンを用い同様の操作

融点:85~90℃

例1及び4と同様に反応させて第1妻に示す化合物16~20を合成した。 参考例4のNーメチルアニリンの代りに相当するNー置換アニリンを用い実施

フェノキシ] プロピルアミンを得た。この化合物1.0gをクロロホルム 30mlに溶 例1と同様の操作を行つて3- [3- (4-メチル-1-ピペラジニルメチル) 参纬例1のピペリジンの代りにN-メチルピペラジンを用い参考例1及び実施

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-16-

ジンー1.1ージオキサイド(化合物24)を1.72g(収率92%)得た。 チル) フエノキシ] プロピル] アミノ] ー4-メチルー1.24-ベンゾチアジア **結晶の塩酸塩として3-[N-[3-[3-(4-メチル-1-ピペラジニルメ** カゲルカラムクロマトグラフイー(クロロホルム:メタノール=20:1)で特数 1.1ージオキサイド 0.88gを添加し、室温で8時間撹拌した。溶媒留去後、シリ 解し、参考例4で得た3-クロロー4-メチルー1,24-ペンゾチアジアジンー し、次にこれを酢酸エチルに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液を滴下して白色

融点:218~223°C (dec.)

- ·エノキシ] プロピル] フタルイミドを得た。これを実施例1(i) と同様にヒド エノキシ] プロピルアミン 1.4g (収率51%) を得た。 ラジンによる加水分解処理を行い3-【3-(2-オキンピペリジノメチル)フ で乾燥後、裕嫔を留去してN-[3-[3-(2-オキソピペリジノメチル)]フ 再度アルカリ性とした後、再びジエチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウム ジエチルエーテルで抽出し、次に6N塩酸で水層に抽出し、水酸化ナトリウムで 次いで室超下にN- (3-プロモプロピル) フタルイミド 2.8gのN.N-ジメチ ー2ーピベリドン 2.3gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を滴下した。 に、アルゴン気流下氷冷中で、参考例2で得た1-(3-ヒドロキシベンジル) ルホルムアミド 10m1溶液を簡下し、65℃で8時間撹拌した。冷袋、氷水を加え、 (i) 60%水素化ナトリウム 0.44gのN, Nージメチルホルムアミド 5ml溶液
- (クロロホルム : メタノール=30 : 1) により特製し、白色結晶の 3 [N-室温で8時間撹拌した。次に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフイ メチルー1.2.4ーペンゾチアジアジンー1.1ージオキサイド 0.78を徐々に姪加し、 ン 1.4gをクロロホルム 10mlに溶解し、これに参考例4で得た3-クロロー4-ー 4 ー メチルー1.2 4ーペンソチアジアジンー1.1ージオキサイド(化合物10) を1.1g (収率83%) 得た。 [3- [3- (2-オキソピベリジノメチル) フエノキシ] プロピル] アミノ] (±) 3-[3-(2-オキソピペリジノメチル) フエノキシ] プロピルアミ

-17-

融点:137~138°C

玻璃四8

実施例1 (1) で3 - (1 - ピペリジノメチル) フェノールの代りに参考例3で得た3 - (1 - ピペリジノカルボニル) フェノールを用いて同様の操作を行って得られる3 - [3 - (1 - ピペリジノカルボニル) フェノキシ] プロピルアミン 1gをクロロホルム7mlに溶解し、参考例4で得た3 - クロロー4 - メチルー1.24-ペンソチアジアジン-1.1-ジオキサイド 0.88gを添加し、実施例1と同様な処理を行い3 - [N - [3 - (1 - ピペリジノカルボニル) フェノキシ] プロピル] アミノ] - 4 - メチルー1.2.4 - ペンソチアジアジン-1.1 - ジオキサイド (化合物26) そ0.88g (収率56%) 得た。

融点:80~82°C

烘焙兜9

(i)1,4-ジクロロー(trans)2-プテン10gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液にフタルイミドカリウム16.5gを氷冷下に感加した。室温で8時間撹拌し、水-酢酸エチルで抽出を行い、有機層を溶媒留去した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフイー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、N-[4-クロロー(trans)2-プテニル]フタルイミド 9.6g(収率51%)を得た。

(ii) 実施例1の操作と同様に、3 - (1-ピペリジノメチル) フェノールと反応後、ヒドラジンによる加水分解処理を行い4 - [3 - (1-ピペリジノメチル) フェノキシ] - (trans) 2-プテニルアミン 1.50gを得た。このアミン体 1gのクロロホルム 30ml溶液に参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1.2.4-ペンソチアジアン-1.1-ジオキサイド 0.9gを添加し、実施例1と同様な処理を行い自色結晶の3 - [N - [4 - [3 - (1-ピペリジノメチル) フェノキジ] - (trans) 2-プテニル] アミノ] - 4-メチル-1.2.4-ペンソチアジアジン-1.1-ジオキサイド (化合物23)を1.57g (収率90%) 得た。

融点:116~120℃

(施姆1 0

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-18-

実施例9の1.4ージクロロー(trans)2ープテンの代りに1.4ージクロロー(cis)2ープテンを用いて同様の操作を行い、白色結晶の3ー[N-[4-[3ー(ピペリジノメチル)フエノキシ]ー(cis)2ープテニル]アミノ]ー4ーメチルー1.2.4ーペンゾチアジアジンー1.1ージオキサイド(化合物22)を収率64%で得た。

融点:138~142°C

4年四十二

実施例11

3-[3-(ピペリジノメチル)フエノキシ]プロピルアミンに参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1.2.4-ベンゾチアジアジン-1.1-ジオキサイドを実施例1と同様に反応させて得られる3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フエノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチル-1.2.4-ベンゾチアジアジンチル)フエノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチルー1.2.4-ベンゾチアジアジン-1.1-ジオキサイド 1.78gのN.N-ジメチルホルムアミド 10回1裕液にアルコン気流下水治して60%水素化ナトリウム 0.18gを添加した。これにアセトキシアセチルクロライド 0.6gを適下し室温にて12時間抜拝した。反応液に米水を加え、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、続いて溶媒を留去した。クロロホルム:メタノール(10:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフイーにより分離精製を行い、3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フエノキシ]プロピル]-アセトキシアセチルアミノ]-4-メチルー1.2.4-ベンゾチアジアジン-1.1-ジオキサイド 0.33g (収率15%)を得た。この油状物を実施例1と同様にしてシュウ酸塩とし、第1長の化合物21を0.28g (収率71%)得た。

融点:86~89°C

実施例12

実施例9で3 - (1 - ピペリジノメチル)フェノールの代りに3 - (4 - メチルー1 - ピペラジニルメチル)フェノールを、1、4 - ジクロロー(trans)2 - ブテンの代りに1、4 - ジクロロー(cis)2 - ブテンを用いて同様の操作を行い、3 - [N - [4 - [3 - (4 - メチルー1 - ピペラジニルメチル)フェノキシ] - (cis) 2 - ブテニル] アミノ] - 4 - メチルー1、2 - ペンゾチアジアジンー

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

19-

1.1ージオキサイドを得た。これを酢酸エチル溶液とし、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩とし、第 1 表の化合物 2 5 を収率 2 5 %で得た。 1HーNMR(CDC4s) g bm:

2.62 (3 H, s) 、2.84 (4 H, brs) 、2.99 (4 H, brs) 、3.56 (2 H, s) 、3.62 (3 H, s) 、4.14 (2 H, brs) 、4.72 (2 H, d) 、5.26 (2 H, brs) 、5.78 (2 H, brs) 、6.60~7.92 (8 H, m)

施ち」、3

参考例1の3ーヒドロキシペンズアルデヒドの代りに3ーヒドロキシー4ーカルボキシメチルペンズアルデヒドを用い、参考例1及び実施例1と同様な処理により得られる3ー [2ーカルボキシメチルー5ー(ピペリジノメチル)フエノキシ]プロピルアミンを参考例4で得た3ークロロー4ーメチルー1.2.4ーペンソチアジアジンー1.1ージオキサイドと実施例1と同様に反応させ、クロロホルム:メタノール(20:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフイーにより分離特製を行い、3ー[Nー[3ー[2ーカルボキシメチルー5ー(ピペリジノメチル)フエノキシプロピル]ーNー(4ーメトキシペンジル)]アミノ]ー4ーメチルー1.2.4ーペンゾチアジアシンー1.1ージオキサイドを収率24%で得た。これを酢酸エチル格液とし、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩の白色結晶とし、第1度の化合物27を収率75%で得た。

融点:93~97°C

实施例14

実施例9の1.4ージクロロー(trans)2ープテンの代りに1.4ージクロロー(cis)2ープテンを用い、3ークロロー4ーメチルー1.2.4ーベンソチアジアジンー1.1ージオキサイドの代りに3ークロロー4ーnープチルー1.2.4ーベンゾチアジアジンー1.1ージオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の3ー [Nー [4ー [3ー (ピペリジノメチル)フェノキシ]ー(cis)2ープテニル]アミノ]ー4ーメチルー1.2.4ーベンゾチアジアジンー1.1ージオキサイド(化合物28)を収率60%で得た。

'H-NMR (CDC4) δppm:

8/2

WO 92/20666

-20-

PCT/JP92/00672

0.95 (3 H, t, J = 7 Hz) \ 1.40~2.03 (10 H, n) \ 2.86~3.04 (4 H, n) \ 3.98~4.08 (2 H, n) \ 4.01 (2 H, s) \ 4.16~4.22 (2 H, n) \ 4.88 (2 H, n) \ 5.67~5.73 (1 H, n) \ 5.84~5.92 (1 H, n) \

6.92~7.94 (8 H. m)

施妈15

実施例 9 の1.4 - ジクロロー(trans) 2 - プテンの代りに1.4 - ジクロロー (cis) 2 - プテンを用い、3 - クロロー4 - メチルー1.2.4 - ペンゾチアジアジンー1.1 - ジオキサイドの代りに3 - クロロー4 - メチルー6 - メトキシー1.2.4 - ペンゾチアジアジンー1.1 - ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩ーベンゾチアジアジンー1.1 - ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の3 - [N - [4 - [3 - (ピペリジノメチル)フェノキシ] - (cis) 2 - プテニル]アミノ] - 4 - メチルー6 - メトキシーフェノキシ] - (cis) 2 - プテニル]アミノ] - 4 - メチルー6 - メトキシー1.2.4 - ペンゾチアジアジンー1.1 - ジオキサイド(化合物29)を収率65%でほ

-21-

	Γ		1
化合物近号	構造式	(で) 直語	元类分析值(計算值)
		貫量分析	(宾语值)
	COstil 2: 2H 20 MeO		C31H39H4O4S-(CO2H)2-2H2O
1		65-70	CEH
		(dec.)	57.54 6.44 8.13
	(CD2H) 2: 2H2O MeO - Me	HS 562 (H+)	57.81 6.37 7.81
	Q ₁		C3 :H38H404S-KC1-2H20
2	WC1.211.0 Moo. N M	94-99	C B H
			58.62 6.82 8.82
	HC1-2H2D MeO Me	KS 562 (H+)	58.85 6.66 8.67
			C30H36H4O3S+(CO2H)2+H2D
3		108-111	Сни
			59.98 6.29 8.74
	(CO ₂ ji) ₂ ·ii ₂ O	HS 532 (H+)	60.30 6.36 8.59
	O ₁		C30H35H4O3SC1 · (CO2H)2-3/2H2D
4		93.5-96.5	СВК
			56.18 5.89 8.19
	(CO ₂ H) ₂ ·3/2H ₂ O CI / M ₀	HS 566 (H+)	56.34 5.74 8.13
	O ₂		C30H35H5O5S·(CO2H)2·1/2H2O
5		99-103	C B R
		(dec.)	56.79 5.66 10.35
	(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ D O ₂ N / Me	HS 578 (H+1)	56.82 5.85 10.03
		L	1

第 1 聚

第 1 丧 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (で) 質量分析	元素分析值 (計算值、 (実例值)
6		80-82	Ca: Hapkl4DaS • (CO2H) 2 • H2O C H H 60.53 6.47 8.56
	(CO ₂ H) ₁ ·H ₂ O Ma	HS 547 (H+1)	60.67 6.42 8.31
	O ₁		CaiH38H4O4S+(CO2H)2+2H2O
7		85-88	C B N
			57.54 6.44 8.13
	(CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O MeO MeO	HS 563 (H+)	57.70 6.23 7.92
	O ₃		Cat HanH4045 - (CO2H) 2-H20
8	l C C N ² Y	80-83	Сви
ì	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~		59.09 6.31 8.35
	(CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O	HS 563 (H+1)	59.09 6.29 8.36
	O ₂		CaaHaaHaOaS+ (COaH) a+5/2HaO
9		83-87	свк
ļ.	Meo Nan Ma		55.47 6.52 7.39
	(CO ₂ H) ₂ ·5/2H ₂ O MeO MeO Me	HS 623 (H+1)	55.67 6.24 7.33
	0,		C28H29H4Q4S+3/4H2Q
10	I V V ILS	137-138	C B N
į.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		58.77 6.33 11.92
1	3/4II ₂ D 0 H Me	HS 457 (H+1)	58.84 6.51 11.95

	第 1 第	そ (続き)	
化合物证号	牌道式	融点 (で) 質量分析	元素分析值 (計算値、 (実例値)
11	(CD ₂ H) ₂ ·2H ₂ O	96-98 HS 577 (H+1)	C31H36N4O5S-(CO2H)2-2H2O C H N 56.40 6.02 7.97 56.69 5.85 7.85
12	O ₂ NS	102-106 HS 548 (H+)	C30H36H4D4S-(CO2H)2-1/3H2D C H N 59.61 6.04 8.69 59.58 6.27 8.53
1 3	1/4H ₂ 0 Ho N Ho	78.5-79.5 NS 547 (N-1)	C ₃₀ H ₃₆ H ₄ O ₄ S-1/4H ₂ O C H N 65.14 6.65 10.13 65.22 6.91 9.91
14	(CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O	83.5-85.5 KS 539 (H+1)	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₃ S-(CO ₂ H) ₂ -2H ₂ O C H N 57.81 7.28 8.43 57.70 7.01 8.18
 15	(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O MeO-	85-90 HS 577 (H+1)	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₄ S-(CD ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O C H H 60.43 6.41 8.29 60.15 6.52 8.00

第 1 夏 (続き)

化合物货号	牌道式	赴点 (℃) 質量分析	元荒分析值 (計算值、 (契例值)
16	(CO ₂ H) 2·H ₂ D Mao CH ₃ CH ₃	81-86 HS 591 (H+1)	C23H42H4D4S-(CO2H)2·H2O C H H 60.15 6.63 8.02 60.38 6.83 7.76
17	0, N	77-80 HS 605 (H+1)	C34H44H40aS-3/2(CO2H)2-1/2H2O C H N 59.34 6.46 7.48 59.57 6.35 7.64
18	(CO ₂ H) 2·H ₂ O MeO N Ph	92-96 HS 625 (H+1)	C38HapHapAS-(CO2H)2-H2O C H H 62.28 6.05 7.65 62.53 6.04 7.49
19	CO2H) 2·1/2H2O MeO-W Me	84-89 HS 597 (H+1)	C ₉₁ H ₉₇ R ₄ O ₄ SCI · (CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O C H N 56.93 5.79 8.05 57.00 5.79 7.95
20	(CD ₂ H) ₂ · ½ H ₂ O MeO - Me	90-95 HS 597 (H+1)	C ₃₁ H ₃₂ H ₄ D ₄ SC1·(CO ₂ H) ₂ · ½H ₂ O C H N 57.38 5.75 8.11 57.42 5.64 8.11

C₂₄H₃₁H₅O₃S-BC1·3H₂O C H N 51.47 6.84 12.50 51.62 6.92 12.47

化合物哲号	୍ 将 遊式	赴点 (で) 買量分析	元素分析值 (計算值、 (実測值)
21	(CD ₂ H) ₂ ·H ₂ D AcoCH ₂ O Mo	86-89	C ₂₇ H ₃₄ H ₄ D ₆ S - (CO ₂ H) ₂ -H ₂ O . C H H 53.53 5.89 8.61
	(CD2H)2·H2D ACOCH2 O Me	HS 543 (H+1)	53.75 5.75 8.47
22		138-142 HS 455 (H+1)	С24H36N4603S С Н Н 63.41 6.65 12.32 63.07 6.85 12.28
	Me	11 - L. S 11 17	03.0. 0.03 12.25
23	5/2H ₂ 0	116-120 HS 455 (H+1)	C ₂₄ H ₃₀ H ₄ O ₃ S-5/2H ₂ O C H N 57.70 7.06 11.21 - 57.40 6.82 10.85
24	Me.N.N.N.O.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.N.	218-223 (dec.) KS 458 (K+1)	C ₂₃ H ₃₁ H ₅ O ₃ S·HCl·3/2H ₂ O C H H 53.02 6.77 13.44 53.12 6.88 13.41

HC1-3H₂0

ż5

第 1 表 (統分)

KS 470 (H+1)

	第 1 致	(सर)	0.0
化合物哲号	游 造式	融点(で) 質量分析	元素分析值 (計算值) (実測值)
26	H ₂ 0 0 0 N N N N N N N N N N N N N N N N N	80-82 HS 457 (H+1)	C ₂₃ H ₂₈ H ₄ D ₄ S·H ₂ O C II N 58.21 6.37 11.81 58.14 6.18 11.51
27	CO ₂ Me NS	93-97 HS 501 (H+1)	C ₂₅ H ₃₂ H ₄ O ₅ S·HCl·S/2H ₂ O C H N 51.67 6.42 9.64 51.40 6.34 9.54
28	HC1-1/2H ₂ 0 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	HS 497 (H+1)	C ₂₇ H ₂₆ H ₄ O ₅ S·HCl·1/2H ₂ O C H R 59.82 7.06 10.33 60.10 7.00 10.34
29	CN COME	HS 485 (H+1)	(吸 湿 性)

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-27-

薬理試験1 胃酸分泌抑制作用

雄性Wistar系ラット(体重172~200g)を1群7~8匹とし、24時間絶食後、エーテル麻酔下に開腹し、Shayらの方法 [Gastroenterology, 1, 420 (1963)] に従い曲門を捨紮した。4時間後屠殺し、胃を擠出し、胃液を採取した。採取した胃液を遠心分離(3000rpm, 10分)した後、胃液量と酸度を測定した。接験化合物は水に溶解し、種々の用量で、曲門結紮直後に十二指腸内投与した。結果を算2表並びに第3表に示した。

第 2 喪

85. 3± 92. 7	30.9±16.7	2.4±1.4	30	
205. 9±165. 0	54. 9±16. 1	3. 4±1. 8	10	化合物 2
247. 8± 96. 9	64. 8±15. 1	3.7±0.9	ω `.	
391.6±161.6	78. 4±12. 0	4. 8±1. 5		コントロール
総酸分泌量(μEq)	酸度(µEq/nl)	胃液量(al)	Dose(mg/kg)	化合物

はなり

4.6± 7.1	4.9± 8.2	1.1±0.5	100	
53.6± 32.9	32.0±14.4	1.5 ± 0.5	30	化合物 28
133. 3± 69. 0	59. 2±12. 4	2. 2±0. 8	10	
4.5± 9.4	2.1± 3.9	2.3±1.0	10	
15.5± 9.6	8.6± 8.2	2.0 ± 0.6	ယ	化合物 22
162.3± 41.6	65. 2±10. 7	2.5±0.5		コントロール
総酸分泌量(μEq)	酸度(#Eq/ml)	胃液盘(ml)	Dose(mg/kg)	化合物

薬理試験2 塩酸液源に対する作用

雄性Wistar系ラット(体質156~189g)を1群5~8匹とし、24時間絶食後、

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-28-

0.6N塩酸5m1/kgを胃内に注入し、1時間後層殺した。胃を摘出後、1%ホルマリンを注入し、同液中で固定した。胃を大電に沿つて切開し、障害の長径(m)を測定し、その総和を潰瘍係数とした。披験化合物は水に溶解し、種々の用量で、塩酸注入前1時間に経口投与した。結果を第4要、第5表並びに第6衷に示した。

第 4 喪

	12年初 2			コントロール	化合物 D
100	30	10	အ		Dose(mg/kg)
4. 0± 6. 1	10.9±17.2	32. 1±24. 9	48. 3±17. 8	72. 7±23. 7	遺瘍係数
.94. 5	85.0	55. 8	33. 6		哲無母(%)

第 5 费

化合物	Dose(mg/kg)	潰瘍係数	苔蛭母(%)
コントロール		61. 2±25. 4	
	10	51.1±20.4	16.5
化合物 22	30	39. 4±13. 2	35. 6
	100	31.6± 5.0	48.4

¥0
92/20
Š

-29-

9 榖

96. 6	5.1± 4.1	100	
62. 8	55. 8±32. 4	30	化合物 28
22. 6	116. 1±34. 9	10	
	150.0±35.2		コントロール
均制率(%)	潰瘍係数	Dose(mg/kg)	化合物

以下に本発明化合物を用いた製剤例を挙げる。

製剤例1 錠剤

錠剤を下配配合割合で常法に従い調製した。

3 0 0 ng	1競当たり
2 眼	二酸化チタン
2 mg	不飽和脂肪酸グリセリド
3 0 mg	エチルセルロース
2 ng	ステアリン酸マグネシウム
2 mg	タルク
15-28	ヒドロキシプロピルセルロース
5 0 ng	诘晶セルロース
5 0 ng	トウモロコシデンプン
4 7 mg	光
1 0 0 mg	化合物 2

製剤例2 顆粒剤

顆粒剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

L合物17	200mg
マンニトール	540mg
トウモロコシデンプン	1 0 0 mg

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-30-

	結晶セルロース	トウモロコシデンプン	マンニトール	化合物22	細粒剤を下記配合割合で常法に従い調製した。	製剂例3 細粒剂	1包当たり	タルカ	ヒドロキシプロピルセルロース	結晶セルロース	
1	100 mg	100mg	5 2 0 mg	200 mg	い魑魅した。		1000mg	1 0 ng	5 0 ng	100 ng	

製剤例4 カプセル剤

1包当たり

1000mg

ヒドロキシプロピルセルロース

1カプセル当たり	ステアリン酸マグネシウム	タルク	結晶セルロース	トウモロコシデンプン	乳糖	化合物28	カプセル剤を下記配合剤合で常法に従い調製した。
2 5 0 ng	108	2 ng	5 0 ng	47 пв	5 0 ng	1 0 0 ng	バ狩い超数した。

製造図5 シロシア塔

v.
à
હ
Ų
꽖
449
ᅱ
₽
豐白
ПЪ
3
54 54
77
E2
£
É
娃
~
77

化合物2 18

PCT/JP92/00672

ς	ì
u	e
۲	3
:	١
Z	1
ĕ	ŀ
ç	•

-31-

100 1	全語
通便	都 題头
超量	替色料
超	各种
5 ng	パラヒドロキシ安息香酸プチル
2 88	パラヒドロキシ安息香酸エチル
6 0 g	排起口 篩

製剤例6 注射剤

注射剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

1 邮中	注射用茲留水	化合物17
2a1	適量	100mg

製剤例7 坐剤

リ人・アンーへ、三年記)

1個当たり

1500mg

WO 92/20666

PCT/JP92/00672

-32-

欝水の範囲

(1) 一般式(1)

$$(1)$$

$$X$$

$$Y$$

$$N$$

$$R_1$$

$$R_1$$

$$R_2$$

置換フェニレン苺、B が低級アルキレン苺、R₁が水素原子である場合は除く。) 子又は低級アルコキシ基を扱わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無 換されてもよいフェニレン甚を畏わし、Bは低級アルキレン甚又は低級アルケニ 及び2はメチレン苗又はカルボニル甚を衷わし、Aはメトキシカルボニル甚で置 で衷わされるベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその骸付加塩。 し、R₁は低級アルキル基又はフエニル基を表わし、R₁は水素原子、ハロゲン原 ル甚、メチレンジオキシ甚もしくは水酸甚で置換されてもよいペンジル甚を衷わ ル苺又はベンゼン環が低級アルコキシ苺、ハロゲン原子、ニトロ苺、低級アルキ レン甚を喪わし、R,は水栗原子、アセトキシアセチル甚、シクロヘキシルメチ (式中、Xはメチレン甚又は低級アルキル甚で置換された監索原子を表わし、Y

- チアジアジン誘導体、その水和物及びその敵付加塩。 (2) R₁がメチル甚又はnープチル甚である臍束の範囲第1項に配载のペンゾ
- ゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。 (3)~B がブテニレン甚、 R_1 が水素原子である詰求の範囲第1項に記載のベン
- 酸付加塩。 ある請求の範囲第1項に記載のペンソチアジアジン誘導体、その水和物及びその (4) Bがトリメチレン甚、Riがメトキシ基で置換されてもよいペンジル基で
- リメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたペンジル甚、R₁がメチル甚又はn ープチル甚、Raが水素原子である詰求の範囲第1項に配載のペンゾチアジアジ (5) X、Y及び2がメチレン基であり、Aがメタ産換フエニレン基、Bがト

WO 92/20666 PCT/JP92/00672

ン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

- の酸付加塩。 である請求の範囲第1項に記載のペンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びそ テニレン基、Riが水紫原子、Riがメチル基又はnープチル基、Riが水紫原子 (6) X、Y及び2がメチレン基、Aがメタ蜃換フエニレン基、Bがシスープ
- の酸付加塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化性潰瘍の治療方法。 の酸付加塩の有効量と薬学的に許容される担体とを含有する消化性遺瘍治療剤。 (7) 精求の範囲第1項記載のペンゾチアジアジン誘導体、その水和物又はそ (8) 請求の範囲第1項記載のペンソチアジアジン誘導体、その水和物又はそ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT International Asplication No PCT/JP92/00672

Japanese	August 5,	ma step de	»	X Cussory .	Chemical	Tec	Classification Bystem	II. FIELDS SEARCHED	Int.	According to (
apanese Patent Office	One of the Actual Completion of the International Search August 5, 1992 (05. 08. 92)	"Special categories of claid documents: " "Special categories of claid documents: " "Special categories of claid documents: " "Special categories of the published on or filer the international claid document but published on priority claims) or which is claid to extrain the publishing dies of under charles or other personal research support of the claid of under charles or other personal research support of the country of the country of the country of the claim of the country of the claim of the country of the claim of	P, A, 59-116277 (Beech uly 5, 1984 (05.07. 8 laim & EP, A, 105732 US, A, 4558044 & US,	X IP, A, 60-112781 (Smith Klein and French Laboratories Ltd.), Yench Laboratories Ltd.), June 19, 1985 (19. 06. 85), Claim, lines 5 to 10, lower right column page 7 & AU, A, 8434754 & EP, A, 172968 & CA, A, 1240322	cal Abstracts	CO/DZSO/24, 41/12, Documentation Searched othe to the Extent that such Document			C1 ⁵ C07D285/24, 417/12,	I, CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (I several classification symbols apply, holicate and i According to international Perint Casastication (PC) or to both National Casastication and IPC
Signature of Authorized Officer	August 25, 1992 (The last document publishes for priority data and role to comment a particular set and role to comment a foreign data and role to comment a particular set as comment and role to the role to comment as comment	am Group PLC), (4), A, 4590192	Klein and), yez right column, & EP, A, 172968	1967 - 1990	283/24, 41/12, A01X31/34 Documentation Searched other than Maintain Documentation to the Educat that such Documents up included in the Fields Searched*		Minimum Documentation Searched 1	, A61K31/54	ssification symbols apply, indicate att " National Classification and IPC
	Search Report (25. 08. 92)	a few the immediated tilling data or indict with the application had deal to theory redembring the immediate restrict the considered to involve as representation cannot an immediate along when the document near other such socialisms in the person alliage in the art arms potent landly.	1-7	Referrat to Claim No. U						8

Form PCT/SSA/\$10 (second sheet) (January 1985)

Will GREEFMANDLE WORDE CETTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHARME!

The intermedical search report has not been established in respect of certain claims under Arctal 17(3) to the following response:

1/3 Claim numbers because they reture to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:

Claim B portains to a medical treatment of the human or animal body by operation or subject matter not required.

Claim subhers because they reture to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:

Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in a coordinate with the prescribed requirements to such an extent fluit no meaningful international search on the dark of the prescribed requirements to such an extent fluit no meaningful international search on the dark out, specifically.

Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third meaning and a matter of the accordance to such a policities.

Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third meaning and a matter of the second and their prescribed international search report covers all searchable claims of the searched accordance to the meaning and they are searched without a fine particular in the search accordance to the search report covers only and the searched without affort particular accordance and the search report covers only and the searched without affort particular accordance accordance to accordance of the definition of seafclators accordance and the search report covers of seafcland the search report of seafcland the search report of seafcland the search report covers of the terminational search report covers of the search report of the search report of the se

International Application No. PCT/JP92/00672

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

西院宣林寺命

四版出版#号PCT/JP92/00672

8.92	25.0	05. 08. 92	05.08.92 Chutho
	7777×3707×3	IV. 20 間	7. 12.
方式を表れている。	「丁」回数出回日又は長先日の後に公司された文献であって出 が水準や分すもの 起と予想するものではなく、另列の原理又は理像の選解 く記者されたもの のために川田するもの もの文献の身行日 「メ」村に知道とのも文献であって、当は文献のみで見切の折 のとは「川する文献	国別用文献のカテゴリー 「A」特に知道のある文献ではなく一般的技術水準を示すもの 「A」特に知道のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの に」発行文献ではあるが、国際技術日に技術へ改善されるもの でし、研究者主張に直接を確認するなが文は他の文献の符合 思しては他の特別な理由を確立するために別用する文献 「O」口頭による場合、使用、展示学年に選集する文献 「P」図集出毎日前で、かつ原先者の主張の基礎となる出版の 「P」図集出毎日前で、かつ原先者の主張の基礎となる出版の	を
-	8277 (\(\mathref{L} - \psi_{\text{A} - \psi} \) 05. 07. 84), 2P, A. 105782 044&US, A. 4590192	JP, A, 59-1162 5. 7月, 1984(05 每幹國決の範囲在EP, 在US, A, 455804	>
<u>.</u>	2781 (スミス・クライン・アンド・ ース・リミテッド)。 (19.06.85)。 ド海7 更右下鐵路5-10行 754条BP, A。172968	JP, A, 60-1127 フレンテ・ラボラトリース 19, 6月, 1985 (1 特許課決の範囲及び結 6AU, A, 843475 6CA, A, 184033	×
諸次の范围の事母	及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	引用文献名	W - is de
		四、関連する技術に関する文献	E .
	表小院資料以外の資料で開放を行ったもの tets 1967-1990年	在 Abstracts	ဥ
25.	85/24, 417/12, A61K31/	PC COTD2	-
	分類記号	**	#
	七行。大量小型 質料	国際調査を行った分野 調 査	
184	85/24, 417/12, A61K31/5	ERORDE (IPC) Int C28 C07D28	E
/84	5/24, 417/12, A61	CO7	\$

根式PCT/ISA/210(第2ページ) (1981年10月)

orm PCT/ISA/210 (supplemental sheet (2)) (Lianuary 1985)

回应由服务号 PCT/JP v2 / 00672

□ 出台した統分するを平安性の統分と同様で、出日手数は実施の中にたがあった。□ は古したまなするを手数数の総分で表し、出日手数は実施の中はたがあるだめ。
4. [] 通知した総合する中野政党や原決するまたのなべ、する人の原教の関系展案の意思でいていませてのコーナができている。 出行した総合するを予防性の影響が全に行うられ、
3. [] 通知して統分す人を手数数が指定した期間内に統分されたかったので、この直梁は其間に、起来のも 開門存む下記載された発明に係る次の指来の範囲にひされ作成した。
中文式の表別というのではなります。
2. □ 当かして統分するや甲数なが設成して統国では一部分して統合さればったのに、この国際政策策のは、 ルキュー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
人の記書可紹介語及の範囲下ひと人存録した。
1. 「一当日して終なす人を単数はが協定した影響内でお付ささたのと、この国際協定機能は、国際田間のする
次に治へるようにこの国際出題には二以上の発明が含まれている。
17. [] 発明の単一性の要件を確たしていないときの意見
ていない。
3. 🗌 請求の範囲は、従属請求の範囲でおりかつ PCT 規則 6.44第2次の設定に従って行草され
い国東出版の部分に係るものできる。
了る。 1. 自我の級国
人又は動物の身体の手管又は治療による処骸及び診断方法氏反应
1. 2 請求の範囲 8 は、国際国産をすることを受しない事項を内容とするものである。
調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。
次の音楽の範囲については特許協力条約に基づく国家出版学に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際
V. V. 一部の請求の範囲について国際原査を行わないときの意見
第2人―ジダの放へ指数

株式PCT/ISA/210(補充ページ(2))(1985年1月)